

**(54) CONSTITUTION OF MEDICAL SUPPOSITORY USING WATER-SOLUBLE BASE**

(11) 63-287717 (A) (43) 24.11.1988 (19) JP  
 (21) Appl. No. 62-124571 (22) 20.5.1987  
 (71) SHIGESABURO TAKENAKA (72) SHIGESABURO TAKENAKA  
 (51) Int. Cl. A61K9/02

**PURPOSE:** To obtain a suppository capable of safely carrying out insertion operation without causing unpleasant side effects during insertion, by forming a coating film to be readily softened by temperature of organism on the surface of the main body of a suppository produced by using a water-soluble base.

**CONSTITUTION:** A coating film such as cacao butter of (Japanese pharmacopoeia) to be readily softened by temperature of organism is formed on the surface of the main body of a suppository produced by using a water-soluble base (macrogol of Japanese pharmacopoeia) as a base for the suppository in order to lubricate the surface of the suppository. The thickness of the coating film is sufficiently  $\leq 1\text{mm}$  to attain the aim.

**(54) EXTERNAL BASE OF LIQUID CRYSTAL TYPE**

(11) 63-287718 (A) (43) 24.11.1988 (19) JP  
 (21) Appl. No. 62-123349 (22) 20.5.1987  
 (71) SHISEIDO CO LTD (72) FUMIAKI MATSUZAKI(1)  
 (51) Int. Cl. A61K9/06

**PURPOSE:** To obtain the titled base having a transparent feeling, low temperature dependence of hardness, having excellent stability with time and an excellent refreshing feeling in use, comprising a higher alcohol, a fatty acid, a lipophilic and a hydrophilic nonionic surface active agent, a polyhydric alcohol and water.

**CONSTITUTION:** (A) 14~22C higher alcohol is blended with (B) 0.1~0.8 as much 14~22C saturated or unsaturated fatty acid as the component A by weight, (C) a lipophilic nonionic surface active agent (having  $\leq 7$  HLB value) such as adduct of hardened castor oil with 3~10mol. POE, (D) a hydrophilic nonionic surface active agent (having  $\geq 10$  HLB value) such as adduct of hardened castor oil with 20~60mol. POE, (E) a polyhydric alcohol and (F) water in a range of 3~10wt.% component A, 0.5~2.0wt.% compound C, 3~10wt.% component D and 5~20wt.% component E.

**(54) COMPOSITION FOR TREATING ALVEOLAR BONE METABOLISM**

(11) 63-287719 (A) (43) 24.11.1988 (19) JP  
 (21) Appl. No. 62-124180 (22) 20.5.1987  
 (71) SUNSTAR INC (72) KAZUYOSHI KITA(6)  
 (51) Int. Cl. A61K9/06, A61K47/00//A61K6/00

**PURPOSE:** To obtain the titled composition remaining at an administration site for a long time and continuously showing controlling action on bone metabolism, by blending a base comprising hydrogel, a methacrylic acid copolymer and a solubilizer with a remedy for bone metabolism.

**CONSTITUTION:** (A) Hydrogel comprising A<sub>1</sub>: a water-soluble high polymer substance (e.g. PVA or carrageenan, especially hydroxyethyl cellulose) and A<sub>2</sub>: a polyhydric alcohol (e.g. glycerin or propylene glycol) is blended with (B) an aminoalkyl methacrylate copolymer E, an aminoalkyl methacrylate copolymer RS or a mixture thereof, (C) a solubilizer (e.g. triacetin) to dissolve the components B but not to have compatibility with the polyhydric alcohol and (D) a remedy for bone metabolism or a salt thereof in the weight ratio of the component B:C of 1:2~1:25. The amount of the component A<sub>1</sub> blended in the component A is 0.2~10wt.% based on sum of the composition and the weight ratio of the component A<sub>1</sub>:A is preferably 1:9~1:400, with a remedy for bone metabolism.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-287719

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和63年(1988)11月24日  
A 61 K 9/06 V-6742-4C  
47/00 3 3 2 C-6742-4C  
// A 61 K 6/00 6529-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全9頁)

⑮ 発明の名称 歯槽骨代謝治療用組成物

⑯ 特 願 昭62-124180

⑰ 出 願 昭62(1987)5月20日

⑱ 発 明 者	喜 多	一 吉	奈良県橿原市内膳町2丁目5-1
⑱ 発 明 者	中 垣	昌 樹	大阪府高槻市清福寺町3-1
⑱ 発 明 者	浅 井	敬 之	大阪府高槻市大蔵司2丁目12-1
⑱ 発 明 者	松 浦	昌 宏	大阪府高槻市宮之川原5丁目37-2
⑱ 発 明 者	長 谷 川	健 二	大阪府高槻市玉川2丁目11-203
⑱ 発 明 者	飯 田	誠 一	大阪府高槻市別所本町17-10-182
⑱ 発 明 者	石 倉	義 之	大阪府高槻市古曽部3-3-38
⑰ 出 願 人	サンスター株式会社		大阪府高槻市朝日町3番1号
⑱ 代 理 人	弁理士 森 岡	博	

明 細 書

1. 発明の名称

歯槽骨代謝治療用組成物

2. 特許請求の範囲

- (1) (a) 水溶性高分子物質と、多価アルコールとから形成されるヒドロゲル、
- (b) アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、またはこれらの混合物からなる群から選ばれたメタアクリル酸系コポリマー、
- (c) 該メタアクリル酸系コポリマーを溶解するが、多価アルコールとは相溶性のない可溶化剤、および
- (d) 骨代謝治療薬、またはその医薬上許容される塩からなる群より選ばれた活性成分
- からなり、該メタアクリル酸系コポリマー：可溶化剤の重量比が1：2～1：25であることを特徴とする歯槽骨代謝治療用組成物。
- (2) ヒドロゲル中の水溶性高分子物質の配合量が、組成物全体に対して0.2～10重量%で

ある前記第(1)項の歯槽骨代謝治療用組成物。

(3) ヒドロゲル中の水溶性高分子物質と多価アルコールとの重量配合比が1：9～1：400である前記第(1)項の歯槽骨代謝治療用組成物。

(4) 水溶性高分子物質が、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カラギーナン、ローカストビーンガム、グアーガム、ヒドロキシエチルセルロース、キサンタンガム、トラガカントガム、デンプンおよびスクシノグルカンからなる群より選ばれた1種または2種以上の水溶性高分子物質である前記第(1)項の歯槽骨代謝治療用組成物。

(5) 水溶性高分子物質が、ヒドロキシエチルセルロースである前記第(1)項の歯槽骨代謝治療用組成物。

(6) 多価アルコールが、グリセリン、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ヘキシレングリコール、1,5-ペンタンジオールおよび1,3-ブチレングリコールからなる群から選ば

れた1種または2種以上の多価アルコールである前記第(1)項の歯槽骨代謝治療用組成物。

(7)多価アルコールが、グリセリン、プロピレングリコール、または1,3-ブチレングリコールである前記第(1)項の歯槽骨代謝治療用組成物。

(8)メタアクリル酸系コポリマーの配合量が、組成物全体に対して0.5~10重量%である前記第(1)項の歯槽骨代謝治療用組成物。

(9)可溶化剤の配合量が、組成物全体に対して5~25重量%である前記第(1)項の歯槽骨代謝治療用組成物。

(10)可溶化剤が低級多価アルコールと低級脂肪酸とのエステル、および低級アルコールとジカルボン酸とのエステルからなる群より選ばれる前記第(1)項の歯槽骨代謝治療用組成物。

(11)可溶化剤が、トリアセチン、トリブチリン、ジアセチルエチレングリコール、セバシン酸ジエチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、アジピン酸ジイソプロピルおよびコハク酸ジ

ブチルからなる群より選ばれる前記第(10)項の歯槽骨代謝治療用組成物。

(12)骨代謝治療薬がジホスホネート類、ビタミンA類、ビタミンD類、ビタミンK類、プロスタグランジン類、ホルモン類、成長因子類、金属類化合物、サイトカインまたはリンホカイン類である前記第(1)項の歯槽骨代謝治療用組成物。

(13)ビタミンA類、ビタミンD類、ビタミンK類を組成物全体に対して $1 \times 10^{-14} \sim 10^{-7}$ 重量%含有する前記第(1)項の歯槽骨代謝治療用組成物。

(14)ジホスホネート類、プロスタグランジン類、ホルモン類、成長因子類、金属類化合物、サイトカインまたはリンホカイン類を組成物全体に対して0.01~10重量%含有する骨代謝治療用組成物。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 産業上の利用分野

本発明は、骨代謝治療薬を配合した歯槽骨代謝

-3-

治療用組成物に関する。さらに詳しくは、本発明は骨代謝治療薬が長時間にわたり投与部位に滞留し、かつ持続的に骨代謝調節作用を発揮する歯槽骨代謝治療用組成物に関する。

#### 従来技術およびその問題点

歯科、口腔外科の分野において、歯を保持する歯槽骨や顎骨などの骨組織が問題となる疾患は非常に多く、これらに対する治療も種々行われている。すなわち、歯周疾患における歯槽骨の吸収、義床における歯槽の消失、抜歯に伴う歯槽骨の吸収、口腔腫瘍における顎骨の病的吸収、顎嚢胞、矯正治療における歯根吸収や歯槽骨の吸収と再形成、骨補填材や人工歯根埋入時における歯槽骨の再生、口腔癌患者における顎骨の保定などである。これらに対しては従来より数多くの試みがなされているが、いずれも効果的な解決手段を得るに至っていない。

一方、骨粗鬆症などの全身性骨代謝疾患に対しては近年の研究の成果より種々の骨代謝治療薬が検討されており、これらの薬物の多くは注射剤

あるいは経口剤として全身の投与を通して治療の目的に使用されるのが一般的である。しかしながら、かかる従来の骨代謝治療薬は歯科、口腔外科治療に応用するにあたり様々な問題点を有する。すなわち、注射剤の場合は投与時に疼痛を伴うとともに有効成分の持続性に乏しい。また経口剤の場合、有効成分の疾患部位への到達に時間を要し、かつ全身の骨組織にも同時に作用する為、歯槽骨のような局所の骨組織の治療の場合には副作用の面からも好ましくない。

またこれらの骨代謝治療薬を外用的に投与する方法に関しての開示(特開昭58-43908号、58-43409号、61-115030号、61-222452号)もあるが徐放性についての記載は全くなく効果の持続性に乏しい。

本発明は、薬理的に有用な骨代謝治療薬を歯槽骨のような局所の骨組織に対して有効に作用させる組成物を提供することを目的とする。

#### 問題点を解決するための手段

本発明者らは、かかる事情に鑑み、取り扱いが

-4-

容易で、かつ湿潤面に適用した場合に充分な付着性、局所滞留性を発揮し、有効成分を持続的に放出する骨代謝治療薬、とくに歯槽骨代謝治療用組成物を得るべく鋭意検討を行なった結果、すでに出願中の軟膏基剤（特願昭60-263314号）に特定の骨代謝治療薬を配合したところ、かかる組成物は長時間にわたり投与部位に滞留し、持続的効果を発揮し得ることを見だし本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

(a) 水溶性高分子物質と、多価アルコールとから形成されるヒドロゲル、

(b) アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、またはこれらの混合物からなる群から選ばれるメタアクリル酸系コポリマー、

(c) 該メタアクリル酸系コポリマーを溶解するが、多価アルコールとは相溶性のない可溶化剤、および

(d) 骨代謝治療薬、またはその医薬上許容さ

れる塩からなる群より選ばれる活性成分

からなり、該メタアクリル酸系コポリマー：可溶化剤の重量比が1：2～1：25であることを特徴とする歯槽骨代謝治療用組成物を提供するものである。

本発明は、活性成分である骨代謝治療薬またはその医薬上許容される塩を、特定の混合物からなる基剤、すなわちヒドロゲル、メタアクリル酸系コポリマーおよび可溶化剤からなる混合物に配合する点に特徴を有する。

したがって、本発明の歯槽骨代謝治療用組成物は疾患部位への付着性に優れ、しかも活性成分である骨代謝治療薬がメタアクリル酸系コポリマー被膜により徐放化されるため、疾患部位に対し長期間にわたり持続的効果を示す。

そして前記の特異的組成物は、口腔内局所、例えば、歯周ポケットや歯肉に直接投与することができ、長期にわたりその効果を発揮することにより歯槽骨のような局所の骨組織に対して効果的な治療を行いうる。

-7-

つぎに、本発明の歯槽骨代謝治療用組成物についてさらに詳しく説明する。

本発明組成物の成分であるヒドロゲルを構成する水溶性高分子物質は、該ヒドロゲルの他の構成成分である多価アルコールに溶解するものが好ましい。かかる水溶性高分子物質としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カラギーナン、ローカストビーンガム、グアーガム、ヒドロキシエチルセルロース、キサンタンガム、トラガカントガム、デンプンおよびスクシノグルカンなどが挙げられる。これらは、単独もしくは2種以上を組み合わせ用いることができる。これらのうち、ヒドロキシエチルセルロースが特に好ましく、骨代謝治療薬に対し優れた徐放性を示す。

また水溶性高分子の配合量は組成物全量に対して0.2～10重量%程度であるのが好ましい。

つぎに本発明にて用いられるヒドロゲルの他の成分である多価アルコールとしては、グリセリン、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ブ

-8-

ロビレングリコール、ジプロビレングリコール、ヘキシレングリコール、1，5-ペンタンジオールおよび1，3-ブチレングリコールなどが挙げられる。これらは、単独もしくは2種以上を組み合わせ用いることができる。これらのうち、特に口腔粘膜に対する刺激性の少ないグリセリン、プロビレングリコール、1，3-ブチレングリコールが好ましい。

また多価アルコールの配合量は、組成物全量に対して50～85重量%であるのが好ましい。

なお、前記水溶性高分子物質と多価アルコールとのヒドロゲル中における配合比は、1：9～1：400であるのが好ましい。水溶性高分子物質の配合比がこれより少ないと製剤上の安定性を保つことが困難であり、一方、この範囲を越えると粘度が高くなりすぎ製法上、練合が困難である。

また前記ヒドロゲルの組成物全量に対する配合量は、55～90重量%であるのが好ましい。配合量が、この範囲をはずれると製剤上の安定性を保つことが困難である。

-9-

-117-

-10-

つぎに、本発明組成物に用いられるメタアクリル酸系コポリマーとしては、オイドラギットEとして知られるアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、あるいはオイドラギットRSとして知られるアミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、およびこれらの混合物が用いられる。

該メタアクリル酸系コポリマーの配合量は、組成物全量に対して、0.5～10重量%であるのが好ましい。配合量が0.5重量%未満であると、有効成分の徐放的効果を得ることが困難であり、一方、10重量%を越えると、粘性が高くなるため製法上、練合が困難である。

つぎに、本発明で用いられる可溶化剤は、前記メタアクリル酸系コポリマーを溶解するが、多価アルコールとは相溶性のないものが用いられる。かかる可溶化剤により組成物中でヒドロゲルが粒子状にて均一に分散する。

かかる可溶化剤としては、トリアセチン、トリブチリン、ジアセチルエチレングリコール等の低級多価アルコールと低級脂肪酸とのエステル、あ

るいはセバシン酸ジエチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、アジピン酸ジイソプロピルおよびコハク酸ジブチル等の低級アルコールとジカルボン酸とのエステルが挙げられる。これらは、単独で用いてもよく、また2種以上を併用してもよい。これらのうち、トリアセチンは安全性、使用感に優れており、特に好ましい。

前記可溶化剤の組成物全量に対する配合量は、5～25重量%であるのが好ましい。可溶化剤の配合量が、この範囲をはずれると有効成分の徐放性を得ることは困難である。

また、組成物に配合されるメタアクリル酸コポリマー：可溶化剤の重量比は、1：2～1：25である。可溶化剤の配合割合が前記の範囲より少ないと製剤上不安定であり、また骨代謝治療薬の徐放的効果が得られない。一方、可溶化剤の配合割合がこれより多いと、骨代謝治療薬が速やかに溶出し所望の徐放性が得られない。

すなわち、組成物に配合されるメタアクリル酸コポリマーと可溶化剤との割合について、つぎの

-11-

とおり検討した。日本薬局方の溶出試験法に規定された試験装置の回転軸下部に金属性平板(50×50mm)を溶接し、これにハムスターから摘出した頬袋粘膜を伸展、固定した。この粘膜上に軟膏剤〔組成：オイドラギットRSの配合量：0.1、0.5、2.0、5.0、10.0、20.0重量%に対してトリアセチンの配合量：2.5、5.0、10.0、25.0、50.0、75.0重量%、ヒドロキシエチルセルローズ：2.0重量%、親脂はグリセリン〕1gを塗布し、人工唾液中、37℃において100rpmにて回転を行ない、粘膜への付着性、滲留性を肉眼で判定した。その結果、トリアセチン：オイドラギットRSの重量比が1：2～1：25の範囲で良好な滲留性が得られた。

なお、本発明組成物は、数%程度までの水を含むさせることが可能である。

つぎに、本発明組成物中の活性成分である骨代謝治療薬は、遊離の形態のものであっても、また医薬上許容される塩のいずれの形態であって良く、例えば、メタンジホスホネート、1-ヒドロキシ

-12-

メタンジホスホネート、1-ヒドロキシエタン-1,1-ジホスホネート、1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホネート、1-ヒドロキシブタン-1,1-ジホスホネート、ペンタン-1,1-ジホスホネート、1-ヒドロキシペンタン-1,1-ジホスホネート、1-ヒドロキシオクタン-1,1-ジホスホネート、ノナン-1,1-ジホスホネート、1-ヒドロキシノナン-1,1-ジホスホネート、1-ヒドロキシドデカン-1,1-ジホスホネート、ジクロロメタンジホスホネート、ジプロモメタンジホスホネート、3-アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホネートなどのジホスホネート類化合物；レチノール、レチノイン酸などのビタミンA類化合物；ビタミンK、ビタミンK<sub>1</sub>、ビタミンK<sub>2</sub>などのビタミンK類化合物；コレカルシフェロール、25-ヒドロキシコレカルシフェロール、1 $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェロール、1 $\alpha$ -25-ジヒドロキシコレカルシフェロール、1 $\alpha$ -24-ジヒドロキシコレカルシフェロール、5,6-エトランス-25-

-13-

-118-

-14-

ヒドロキシコレカルシフェロール、 $1\alpha-22$ -ジヒドロキシコレカルシフェロール、 $24-25$ -ジヒドロキシコレカルシフェロール、ジヒドロタキステロールなどのビタミンD類化合物；プロスタグランジンE<sub>1</sub>、プロスタグランジンE<sub>2</sub>、プロスタグランジンF<sub>2</sub>などのプロスタグランジン類；カルシトニン、副甲状腺ホルモン、ステロイドホルモン、テストステロン、アンドロゲン、エストロゲン、インシュリン、コルヒチン、成長ホルモンなどのホルモン類；オウロチオマレイン酸ナトリウム、酢酸ガリウム、硝酸ガリウム、フッ化ガリウム、シス-ジアミンジクロロ白金(II)、シス-ジアミン1,1-シクロブタンジカルボキシル白金(II)、スピロゲルマニウムなどの金属化合物；ソマトメジン、上皮成長因子(EGF)、神経成長因子(NGF)、軟骨由来因子(CDF)、BDGF(bone-derived growth factor)、BMP(bone morphogenetic protein)、血小板由来成長因子(PDGF)、オステオネクチン、オステオカルシン、フィブロネクチン、ラミニンなど

-15-

好ましくない。したがって、本発明の歯槽骨代謝治療用組成物の好ましい処方、つぎのとおりである。

骨代謝治療薬	$10^{-10} \sim 10^{-1}$ 重量%
またはその塩	または $0.01 \sim 10.0$ 重量%
水溶性高分子物質	$0.2 \sim 10.0$ 重量%
可溶化剤	$5.0 \sim 25.0$ 重量%
メタアクリル酸系 コポリマー	$0.5 \sim 10.0$ 重量%
多価アルコール	残部

本発明の歯槽骨代謝治療用組成物の調製は、従来公知の製剤化技術により行なうことができる。

例えば、多価アルコールに所定量の水溶性高分子物質を添加し、適宜加温して十分に混合溶解し、ついで冷却してヒドロゲルを得る。このヒドロゲルに骨代謝治療薬またはその医薬上許容される塩を添加し、混合物を得る。一方、前記メタアクリル酸系コポリマーを可溶化剤に溶解して溶解液を調製し、これを前記の骨代謝治療薬またはその医

の成長因子類：インターロイキン1(IL-1)、インターロイキン2(IL-2)、インターロイキン3(IL-3)、破骨細胞活性化因子(OAF)などのサイトカインまたはリンホカイン類；ヘパリン、硫酸ポリサッカライド、塩酸プロメタジン、フルオロ酢酸、コンドロイチン硫酸カルシウム、L-カルノシン、コラーゲン、グリコプロテイン、プロテオグリカン、シアロプロテイン等が挙げられ、これらを単独もしくは2種以上を組み合わせて用いることができる。

また、これらの配合量は、薬物上の観点からビタミンA類、ビタミンD類、ビタミンK類の場合は組成物全量に対して $10^{-10} \sim 10^{-1}$ 重量%程度、またジホスホネート類、プロスタグランジン類、ホルモン類、成長因子類、金属類化合物、サイトカインまたはリンホカイン類およびその他の薬物の場合、組成物全体に対して $0.01 \sim 10$ 重量%程度が好ましい。配合量がこれより少ないと効果がなく、一方この範囲を越えると毒性が現れたり、あるいは異常な石灰化などの副作用が生じ

-16-

薬上許容される塩を含有する混合物中に混合し、目的の組成物を得る。なお、骨代謝治療薬は単独もしくは2種以上を併用して、多価アルコール、可溶化剤の一方あるいは双方に溶解、あるいは懸濁させ、要すれば薬剤の安定性を損なわない範囲で加熱を行なってもよい。

本発明組成物の調製にあたっては、所定の成分を通宜他の順序で配合してもよく、所望により、エタノールやイソプロパノール、あるいは非イオン界面活性剤を適量添加してもよい。また、使用感を改善するために、d、l-メントール、チモール等の芳香剤を適量添加してもよい。

このようにして得られた組成物は、粘稠な液状ないしはペースト状を呈する。

#### 実施例

さらに、本発明を実施例および試験例にもとづき、さらに詳しく説明する。

#### 実施例1

つぎの組成にて骨代謝性組成物を製造した。

成 分	重 量 %
-----	-------

-17-

-119-

-18-

1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシ コレカルシフェロール ヒドロキシエチルセルロース	10.0 4.0
グリセリン	77.0
トリアセチン	17.0
オイドラギットRS	2.0

グリセリンを135℃に加温後、ヒドロキシエチルセルロースを加えて溶解した。溶解後冷却して、1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシコレカルシフェロールを含んだエタノール10 $\mu$ lを添加、混合した。一方、オイドラギットRSをトリアセチンに溶解し、得られた液を前記混合物に加え、均一に混合して所望の組成物を得た。

## 実施例2

つぎの組成にて骨代謝性組成物を製造した。

成 分	重量%
24,25-ジヒドロキシ コレカルシフェロール	10.0
ヒドロキシエチルセルロース	2.0
グリセリン	84.0
トリアセチン	12.0

-19-

に加え、均一に混合して所望の組成物を得た。

## 実施例4

つぎの組成にて骨代謝性組成物を製造した。

成 分	重量%
1-ヒドロキシエチリデン -1,1-ジホスホネート	1.0
ヒドロキシエチルセルロース	2.0
グリセリン	81.0
トリアセチン	14.0
オイドラギットRS	2.0

前記実施例1と同様にしてグリセリンにヒドロキシエチルセルロースを溶解した。溶解後、冷却して、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホネートを添加、混合した。一方、オイドラギットRSをトリアセチンに溶解し、得られた液を前記混合物に加え、均一に混合して所望の組成物を得た。

## 実施例5

つぎの組成にて骨代謝性組成物を製造した。

成 分	重量%
ジクロロメチレン	5.0

-21-

オイドラギットRS	2.0
-----------	-----

実施例1と同様にグリセリンをヒドロキシエチルセルロースに溶解し、これに1 $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェロールを含んだエタノール10 $\mu$ lを加え混合した。一方、オイドラギットRSをトリアセチンに溶解し、得られた液を前記混合物に加え、均一に混合して所望の組成物を得た。

## 実施例3

つぎの組成にて骨代謝性組成物を製造した。

成 分	重量%
プロスタグランジンE <sub>1</sub>	0.5
キサンタンガム	0.5
グリセリン	83.0
セバシン酸ジエチル	14.0
オイドラギットRS	2.0

グリセリンを120℃に加温後、キサンタンガムを加えて溶解した。一方、オイドラギットRSをセバシン酸ジエチルに溶解し、ついでプロスタグランジンE<sub>1</sub>を加え、得られた液を前記混合物

-20-

ジホスホネート

ポリビニルピロリドン	2.0
プロピレングリコール	71.0
フタル酸ジブチル	18.0
オイドラギットE	4.0

プロピレングリコールを65℃に加温後、ポリビニルピロリドンを加えて溶解した。溶解後、40℃に冷却してジクロロメチレンジホスホネートを添加、混合した。一方、オイドラギットEをフタル酸ジブチルに溶解し、得られた液を前記混合物に加え均一に混合して所望の組成物を得た。

## 試験例1 (付着性試験)

前記実施例にて得られた骨代謝組成物の付着性を測定した。

日本薬関方の溶出試験法に規定された試験装置の回転軸下部に金属性平板(50×50mm)を溶接し、これにハムスターから摘出した頬袋粘膜を延置、固定した。この粘膜上に実施例1～5にて得られた各試験サンプル1gを塗布し、人工唾

-120-

-22-

液中、37℃において100 rpmにて回転を行ない、粘膜への付着時間を測定した。

なお、対照として、つぎの処方組成物を用い、同様に試験を行なった。

	成 分	重量%
対照例 1	1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシ コレカルシフェロール 親水軟膏	100.0
対照例 2	24,25ジヒドロキシ コレカルシフェロール 親水軟膏	100.0
対照例 3	プロスタグランジンE <sub>1</sub> 親水軟膏	0.5 99.5
対照例 4	1-ヒドロキシエチリデン -1,1-ジホスホネート 親水軟膏	1.0 99.0
対照例 5	ジクロロメチレン ジホスホネート 親水軟膏	5.0 95.0

結果をつぎの第1表に示す。

第1表

試験組成物	付着時間(分)
-------	---------

実施例 1	115
" 2	145
" 3	138
" 4	140
" 5	128
対照例 1	35
" 2	43
" 3	30
" 4	37
" 5	28

第1表から明らかなごとく本発明の組成物は、優れた付着性を有し、長時間にわたり粘膜に付着することがわかった。

#### 試験例2(組成物の放出性試験)

前記実施例1~5、および対照例1~5の組成物それぞれ200mgを水20ml中37℃にてインキュベートし、下記の分析方法により、所定時間における試験液中への薬剤溶出率(%)を算出した。なお、薬物が高濃度にて放出されている場合は、適度の希釈を行なった。また必要に応

-23-

じ0.45 $\mu$ mのフィルターで濾過後定量した。

#### 分析法

実施例 1	対照例 1	radio receptor assay法
実施例 2	対照例 2	Competitive protein binding assay法
実施例 3	対照例 3	高速液体クロマト法
実施例 4	対照例 4	高周波誘導結合プラズマ 発光分析法
実施例 5	対照例 5	高周波誘導結合プラズマ 発光分析法

結果を第2表に示す。

-24-



第 2 表

溶 出 率 (%)

	15分	30分	1時間	2時間	3時間	7時間	24時間	40時間
実施例1	3	11	17	24	38	41	80	95
~ 2	5	12	23	30	43	60	87	96
~ 3	8	17	28	33	55	68	97	97
~ 4	6	11	16	29	42	61	89	96
~ 5	3	15	25	28	45	56	75	83
対照例1	35	80	100	100				
~ 2	42	81	96	100				
~ 3	17	72	96	98				
~ 4	31	73	100	100				
~ 5	20	69	90	92				

- 26 -

第2表より明らかなごとく、本発明の歯槽骨代謝治療用組成物は、骨代謝治療薬を持続的に徐々に溶出している（徐放性を有する）ことがわかる。

#### 試験例3（組成物の使用試験1）

つぎに本発明の歯槽骨代謝治療組成物を用いた結果について述べる。

歯科矯正治療においては、従来より持続的な物理的矯正力により歯牙移動が行われているが、骨の吸収機転を活性化し歯牙移動速度を促進することが期待される骨代謝治療薬の1つであるプロスタグランジンE<sub>2</sub>（PGE<sub>2</sub>）を配合した歯槽骨代謝治療用組成物を用いて、動物実験により歯槽骨吸収促進効果を試験した。

本発明の組成物の使用試験は、Yamazakiらの方法（J. Dent. Res. 59, 1635, 1980）に準じ、ラットによる人為的歯牙移動モデル（Waldo法）により行った。体重約300gのWistar系雄ラットの上顎第1-第2大臼歯間に矯正用のゴムバンドを挿入し、無投与群と試験サンプル投与群に区分して行った。なおモデルは1群8匹のラット3

群を使用した。

コントロール群には、矯正用ゴムバンドを臼歯間に挿入しただけとする。

試験群には実施例3および対照例3の組成物を1日1回50mg、ラットの上顎臼歯部歯肉に塗布した。この作業は矯正用ゴムバンド挿入直後から3回連続で実施した。

#### （判定基準）

矯正用ゴムバンド挿入後、3日目にラットをと殺した。常法にもとづき上顎臼歯部の標本を、固定、脱灰後、H.E染色標本とした。鏡見下、歯槽骨の一定面積内の破骨細胞数を計測して歯槽骨吸収活性の指標とした。結果をつぎの第3表に示す。

第 3 表

試験群	破骨細胞数（個）
コントロール群	4.8
実施例 3群	22.1
対 照 3群	7.5

第3表の結果から明らかなごとく、骨代謝性薬物の一つであるところのPGE<sub>2</sub>を配合した、本発明の歯槽骨代謝治療用組成物は歯槽骨吸収を著明に促進し、歯牙移動に対し良好な治療効果があることが判明した。

#### 試験例4（組成物の使用試験Ⅱ）

つぎに本発明の歯槽骨代謝治療用組成物の他の使用例について記載する。

従来より歯周疾患、いわゆる歯槽膿漏は細菌の感染に起因する疾患であると考えられている。すなわち、歯牙における細菌の増殖物である歯垢、歯石の沈着に端を発し、これに起因する歯肉の炎症の進展に伴って、歯肉上皮や結合組織の破壊あるいは歯槽骨の吸収を引き起こす。かかる歯周疾患における歯槽骨吸収を阻害する効果が期待される骨代謝性薬物であるジホスホネート化合物（日歯周誌、27, 51, 1985）を配合した歯槽骨代謝治療用組成物を用いて動物実験により歯槽骨の吸収阻害に対する治療効果を検討した。

本発明の組成物の使用試験は、J. Periodontol

Research 18, 1110-1117 (1983)に記載の方法

に、ハムスターのモデルを使用して12週間で行った。該期間のうち、ソフトフードを与え歯槽骨の吸収を起こさせる前半6週間と試験サンプルを与える後半6週間に区分した。なお、モデルは1群6匹のハムスター6群を使用した。その結果を第4表に示す。

コントロール群には12週間、通常の固形飼料を与えた。また、未処理群には12週間粉末飼料（Diet2000）を与えた。

一方、各試験群には12週間未処理群と同様の粉末飼料を与えるとともに実施例4および5並びに対照例4および5の組成物各50mgを1日1回、後半6週間にわたりハムスターの下顎臼歯部歯肉に塗布した。

#### （判定基準）

下顎骨標本におけるセメント質とエナメル質の境界（CEJ）から歯槽骨頂（AM）までの距離を指標とした。

結果をつぎの第4表に示す。

-29-

第4表

試験群	CEJ-AMの距離 ( $\mu$ m)
コントロール群	308.5
未処理群	490.9
実施例4群	382.8
実施例5群	405.7
対照例4群	467.1
対照例5群	480.8

第4表より明らかなごとく、ジホスホネート化合物を配合した本発明の歯槽骨代謝治療用組成物は、歯槽骨の吸収に対し、良好な治療効果があることが判明した。

#### 発明の効果

以上述べたごとく、本発明の歯槽骨代謝治療用組成物は疾患部位への付着性に優れ、しかも活性成分である骨代謝治療薬がメタアクリル酸系ポリマー被膜により徐放化されるため、疾患部位に

-30-

対し長期にわたり持続的な薬物の放出が行なわれる。したがって、本発明組成物は、骨組織、特に歯槽骨に対する治療を目的とし、口腔内局所、例えば歯周ポケットや歯肉に直接投与することができ、歯槽骨に対し長期にわたり優れた効果を発揮するものである。

特許出願人 サンスター株式会社  
代理人 弁理士 森岡 博

-31-

-123-

-32-